

INSTITUT FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15875
daniela.dieterich@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich

Prof. Dr. rer. nat. habil. Axel Becker

PD Dr. rer. nat. habil. Jürgen Kraus

3. Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte:

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie liegen auf den Gebieten der Neuropharmakologie, der molekularen Neurobiologie und der Neuroimmunpharmakologie, und reflektieren damit die beiden Schwerpunkte der hiesigen Fakultät Neurobiologie und Immunologie. Mit einem vielfältigen Methodenrepertoire der Molekularbiologie, Proteinchemie, Mikroskopie und der Verhaltenspharmakologie konzentrieren wir uns auf das Zusammenspiel von Neuronen und Astrozyten bei synaptischer Funktion und Plastizität, die zellulären Grundlagen von Sucht und Toleranz sowie von Schizophrenien, und die Bedeutung der Opioid- und Cannabinoid- Rezeptoren und deren Liganden bei Interaktionen zwischen dem Immun- und Nervensystem.

Spezifische Forschungsthemen:

- Molekulare Charakterisierung neuronaler und astroglärer Proteome während der Hirnentwicklung und während synaptischer Plastizität
- Geruchsinduziertes Furchtverhalten (jeweils Links zu Details (nur auf Englisch))
- Rolle von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bei angeborener und erlernter Furcht
- Emotionale Aspekte von Event-Lernen
- Rolle von Emotionen bei narkoleptischen Episoden
- Molekulare Analyse der Desensibilisierung, Phosphorylierung und Internalisierung von μ -Opioid, Delta-Opioid und Chemokinrezeptoren
- Analyse des *trafficking* von μ - und Delta-Opioid- und Chemokinrezeptoren
- Charakterisierung der Interaktion von PLD2 und ARF6 mit dem μ -Opioidrezeptor
- Modulation des Genexpressionsprofils im Gehirn von Ratten nach chronischer Morphinbehandlung
- Charakterisierung der Transkriptionsregulation der μ - und δ -Opioidrezeptoren durch Zytokine und Cannabinoide
- Analyse der Transkriptionsregulation des CB1-Rezeptors in Immunzellen
- Modulation der T-Zell-Antwort durch Opioide und Cannabinoide
- Einfluß einer fokalen cerebralen Ischämie auf die Expression des Opioid-, Somatostatin- und des PACAP-Systems im Gehirn von Ratten und Mäusen
- Charakterisierung der Rolle von Opioidrezeptoren auf die zelluläre Neogenese im Hirn von Ratten und Mäusen nach fokaler Ischämie
- Rolle des Chemokinrezeptors CXCR4 auf die Neurogenese im Hirn von Ratten

- Analyse der Bildung von Sauerstoffradikalen durch Opiode
- Charakterisierung neurotoxischer Wirkung von Opiaten am Hippocampuschnitt und an Zellkulturen
- Verhaltenspharmakologische Analyse der Toleranz und Sensibilisierung des μ - Opioidrezeptors (Analgesie, Motilität, Emotionalität, konditionierte Platzpräferenz, Selbstinjektion)
- Untersuchung der Rhythmicität der motorischen Aktivität nach Opiatbehandlung
- Verhaltenspharmakologische Analyse von μ -opioidrezeptor-defizienten Mäusen (Lernen und Emotionalverhalten)
- Untersuchungen zur Rolle der epigenetischen Regulation der Sensibilisierung nach Morphinapplikation
- Analyse der Rolle von Opioiden bei Lern- und Gedächtnisprozessen bei Ratten
- Einfluß einer Vagusstimulation an einem Tiermodell für Depression (Bulbektomie bei Ratten)
- Untersuchungen zur Wirkung einer zerebralen Tiefenstimulation auf das Trinkverhalten alkoholsüchtiger Ratten an einem Tiermodell der Depression (Bulbektomie)
- Analyse von metabotropen glutamatergen Mechanismen an Tiermodellen für Schizophrenie
- Untersuchungen der Schmerzperzeption in Tiermodellen für Schizophrenie

4. Kooperationen

- Ayse Yarali, LIN
- Christine Gee, Abt. Synaptische Plastizität, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg
- Dr. Erik Storkebaum, MPI Münster
- Dr. Junghanns GmbH Aschersleben
- Dr. Karin Richter
- Dr. Karl-Heinz Smalla, LIN
- Dr. Michael R. Kreutz, LIN
- Dr. Rainer Pielot, LIN
- Dr. Ulrich Thomas, LIN
- Dr. Wolfgang Tischmeyer, LIN
- Forschungsverbund Magdeburg-Berlin
- Jürgen Goldschmidt, LIN Magdeburg
- Klinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Universität Jena
- Max Zeller Söhne AG, Romanshorn, Schweiz
- Minnesota - Prof. Dr. P. Y. Law
- PD Dr. G. Keilhoff, Institut f. Medizinische Neurobiologie
- PD Dr. Thilo Kähne
- Peter Flor, Molekulare und Zelluläre Neurobiologie, Universität Regensburg
- Prof. Christian Wegener, Universität Würzburg
- Prof. Dr. A. Dityatev, DZNE Magdeburg
- Prof. Dr. Aaron James Link, Princeton
- Prof. Dr. B. Bogerts, Klinik f. Psychiatrie
- Prof. Dr. Bertram Gerber, LIN
- Prof. Dr. Björn Brembs, Universität Regensburg
- Prof. Dr. Burkhardt Schraven
- Prof. Dr. Dr. Sven G. Meuth, Universität Münster
- Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger, LIN
- Prof. Dr. Erin M. Schuman, MPI Hirnforschung Frankfurt
- Prof. Dr. H.-G. Bernstein, Klinik f. Psychiatrie
- Prof. Dr. K.D. Fischer
- Prof. Dr. Klaus G. Reymann, Forschungsinstitut Angewandte Neurowissenschaften, Brenneckestr. 6, 39120 Magdeburg
- Prof. Dr. Michael Koch, Neuropharmakologie, Universität Bremen
- Prof. Dr. O. Stork, FNW
- Prof. Dr. Oreste Acuto, Oxford University, UK

- Prof. Dr. Rolf Findeisen
- Prof. Dr. Ulrike Seifert
- Prof. Dr. W. Hoffmann
- Prof. G. Reiser
- Prof. Kobi Rosenblum, Haifa University, Israel
- Prof. Noam Ziv, Technion, Israel
- Stephen Liberles, Cell Biology, Harvard Medical School, USA
- Suchtforschungsverbund München
- Wolfgang D'Hanis, Institut für Anatomie

5. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

Förderer: DFG; 01.08.2008 - 31.07.2013

Towards a molecular and systemic characterization of synaptogenesis and synaptic function

Neurone und Gliazellen formen am Ende der Entwicklung des menschlichen Gehirns ein effektives zelluläres Kommunikations-Netzwerk mittels Trillionen von Synapsen. Sowohl Synaptogenese, die Formation von Synapsen, als auch längerfristige Formen synaptischer Plastizität erfordern die Synthese neuer Proteine und deren korrekte Lokalisierung innerhalb der Zelle an neuen bzw. aktiven Kontaktstellen. Obwohl eine Vielzahl synaptischer Proteine bereits identifiziert wurde, konnte eine dynamische Charakterisierung des synaptischen Proteoms während Synaptogenese und Ereignissen synaptischer Plastizität bisher nicht erzielt werden. Zudem sind die Funktion von Gliazellen während neuronaler Entwicklung und im Zusammenhang mit Plastizitätsprozessen und die Identität des gliären Proteoms weitgehend ungeklärt. In dem vorgeschlagenen Projekt soll eine molekulare und systemische Charakterisierung neuronaler und astroglärer Proteome zu unterschiedlichen Zeitpunkten der neuronalen Entwicklung im hippokampalen System von *Rattus norvegicus* erfolgen. Die von mir entwickelten Techniken BONCAT und FUNCAT erlauben hierbei die spezifische und zeitaufgelöste Identifizierung und *in situ* Visualisierung neusynthetisierter endogener Proteine. Mit diesem Forschungsvorhaben soll ein Beitrag zur Klärung der molekularen und system-biologischen Aspekte von Synaptogenese, neuronaler und gliärer Integration und synaptischer Plastizität geleistet werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

Förderer: DFG; 01.01.2012 - 31.12.2015

Mechanismen synaptischer Plastizität bei Kortex- abhängigen Lernprozessen

Das Teilprojekt befasst sich mit aversiv motiviertem, Hörkortex-abhängigem Lernen zur Diskriminierung Frequenz-modulierter Töne (FMTD-Paradigma) bei Gerbil und Maus sowie mit Mechanismen präsynaptischer Plastizität in diesem Kontext. Unsere Studien zeigten, dass Agonisten für Dopaminrezeptoren (DARen) Proteinsyntheseänderungen induzieren, die das Langzeitgedächtnis verbessern. Das -Synuclein-Gen (*Snca*) wurde als ein Kandidat für die Modulation durch Dopamin identifiziert. *Snca*-defiziente Mäuse unterscheiden sich in komplexer Weise in FMTD-Lernrate und Gedächtnisleistung. Pharmakologische Untersuchungen weisen auf Unterschiede in cAMP- und in PI-Hydrolyse-abhängigen D1/D5-DAR-Signalwegen hin. Weiterhin zeigten Studien zur Funktion von Bassoon (*Bsn*), dass dieses präsynaptische Zytomatrixprotein beim FMTD-Lernen herunterreguliert wird und an verschiedenen Formen Hebbischer und homöostatischer synaptischer Plastizität beteiligt ist. Bisherige Studien berücksichtigten nicht das inzwischen gut untermauerte Konzept der "Tripartite Synapse", welches eine enge Kooperation von Prä- und Postsynapse mit perisynaptischen Endfüßchen von Astrozyten bei synaptischer Plastizität postuliert. Beispielsweise können gliale DARen über die Regulation von Synthese und Freisetzung trophischer Faktoren an der Modulation von Lernprozessen teilnehmen. Für die nächste Förderperiode planen wir deshalb, die Rolle verschiedener Zelltypen (dopaminerge Neurone, Prinzipalneurone, Astrozyten) bei der dopaminergen Modulation von Lernrate und Gedächtnisgüte zu analysieren. Dazu wollen wir drei Strategien, die auch kombiniert werden können, verfolgen: (i) Verhaltenspharmakologische Studien zur Beteiligung DAR-gekoppelter Signalwege in relevanten Hirnregionen. (ii) Analyse dopaminerg modulierter Proteinsynthese in Neuronen und Astrozyten mittels Zelltyp-spezifischer "Klick-Chemie"; Schwerpunkt werden dabei von Astrozyten sezernierte trophische Faktoren mit potentieller Beteiligung an DAR-vermittelten Effekten auf Lernrate und Gedächtnisbildung in *Snca*-defizienten und Wildtyp-Mäusen sein. (iii)

Um die Rolle von Bsn in dopaminergen Neuronen und in Prinzipalneuronen beim FMTD-Paradigma zu untersuchen haben wir begonnen, konditionelle Bsn-Mutanten zu generieren, die es erlauben, die Beteiligung der beiden Systeme an Lernprozessen getrennt zu analysieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

Förderer: DFG; 01.09.2010 - 31.08.2014

MMP-7: A modulator of neuronal cell cell communication

Die extrazelluläre Matrix (ECM) des Säugetiergehirns bildet ein komplex glykosyliertes peri-neuronales Makromolekülnetz bestehend aus Lecticanen, Tenascin-R und Hyaluron-säure. Dieses ist an dynamischen Plastizitätsphänomenen wie der Langzeitpotenzierung (LTP) maßgeblich beteiligt. Die Regulation der extrazellulären Umgebung, d.h. von ECM-Komponenten und von perizellulären Proteinen, durch spezifische Matrixmetallo-proteasen (MMPs) spielt eine wichtige Rolle für viele von Zell-Zell-Kommunikations-prozesse und die daran gekoppelte topologische Organisation von Signalwegen. Brevican ist ein wichtiges ECM-Lectican im adulten ZNS, es bindet an Hyaluronsäure und Zelloberflächen und formt spezifische Zell-Matrix-Kontakte am Axoninitialesegment bzw. perisynaptisch. Interessanter-weise haben sich viele (peri-) synaptische ECM- und Membranproteine als Substrate von MMP7 (Matrilysin) erwiesen. Im Fokus dieses Teilprojekts steht daher die MMP7-vermittelte Dynamik der ECM und die Charakterisierung davon ausgehender Signalwege. Dabei sollen sowohl ECM-medierte Neuron-Neuron- als auch Neuron-Astroglia-Kommunikationsprozesse betrachtet werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

Förderer: Sonstige; 01.11.2011 - 31.10.2014

The role of neuron-glia communication during synaptogenesis in Drosophila melanogaster: Cell-specific proteome dynamics using transgenic cell-select click chemistry

The emerging concept of the "Tripartite synapse" points to the importance of glia cells for neuronal function and development. Although it is well established that astrocytes are important for the formation and maintenance of synaptic contacts, sense neuronal activity and actively participate in homeostatic scaling, it is unclear if the astroglial proteome is as dynamic as the neuronal. In this project we aim to decipher the communication of neurons with astrocytes at the synaptic level in Drosophila larvae and adult flies using cell-selective labeling of newly synthesized proteins via click chemistry. In more detail we ask the following questions: Do characteristic signature proteomes for different stages during development of the neuromuscular junction exist in neurons, in muscle cells and also in glia cells? Where in the cell are these proteins synthesized - only in the cell somata or also locally in cellular processes? Do glial cells react as dynamic as neurons to changes in the neuronal activity pattern?

Projektleiter: Prof. Dr. Daniela Christiane Dieterich

Förderer: DFG; 01.01.2010 - 31.12.2014

The Roles of Protein Expression in Synaptic Stability and Memory Consolidation

It is widely believed that memory formation is based on changes in synapses - sites of cell-cell contact specialized for transmitting signals between nerve cells. Synapses are composed of proteins, complex molecules with finite lifetimes, and therefore, for synapses to persist and maintain their individual characteristics that are assumed to subserve stable memories; they need to be continuously and precisely replenished with freshly synthesized protein copies. Where it comes to persistent changes in synaptic function, the need for freshly synthesized proteins is even more pronounced: It is now well established that the conversion of experimentally induced changes in synaptic function (long term potentiation / depression or LTP/LTD) into relatively persistent ones is abolished if protein synthesis is disregulated within well defined temporal windows. Although relationships between these forms of synaptic plasticity and memory formation are far from clear, the sensitivity of memory consolidation processes to protein synthesis inhibition within similar temporal windows is enticing. Here a group of German and Israeli experts on the molecular organization of brain synapses (Gundelfinger), molecular mechanisms of synaptic plasticity and learning and memory (Rosenblum), imaging of synaptic protein dynamics (Ziv), synaptic plasticity and synapto-nuclear signaling (Kreutz) and in vivo detection of newly synthesized synaptic proteins (Dieterich) propose to join forces to examine how synapses maintain their characteristics for long durations, change these when necessary and then stabilize them, with an emphasis on the roles of protein synthesis and degradation in these processes. In order to answer these fundamental questions we will develop new tools for resolving the spatiotemporal dynamics of constitutive and plasticity-related protein synthesis, for studying synapse to nucleus communication, and for studying the trafficking of newly synthesized proteins to synapses.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Markus Fendt

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.09.2012 - 31.08.2015

Geruchsinduziertes Furchtverhalten bei Nager - Identifizierung und Charakterisierung der neuronalen Grundlagen

Menschen und Tiere haben angeborene Verhaltensweisen entwickelt, die das Überleben in potentiell gefährlichen Situationen unterstützen sollen. Ein gutes Beispiel hierfür ist das Verteidigungsverhalten, das Labornager zeigen, wenn sie gegenüber Karnivorengeruch exponiert sind.

Wir haben vor kurzem entdeckt, dass 2-Phenylethylamin (PEA), eine Komponente des Karnivoreurins, angeboren von Labornagern erkannt wird und Defensivverhalten auslöst. Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Karnivorengerüchen (z.B. Trimethylthiazolin, Propylthietan) ist PEA nicht spezifisch für eine bestimmte Karnivoren-Spezies, sondern wird im Urin von allen bislang untersuchten Karnivoren gefunden. Wir zeigten, dass PEA ein sehr affiner und spezifischer Aktivator des Geruchsrezeptor TAAR4 (trace-amine associated receptor, subtype 4) ist. Die neuronalen Grundlagen des durch PEA induzierten Furchtverhaltens sind jedoch bislang unbekannt.

Im vorliegenden Projekt wollen wir die dem PEA-induzierten Furchtverhalten zugrunde liegenden neuronalen Grundlagen identifizieren und charakterisieren. Wir benützen *in vivo* Imaging-Methoden, sowie neuroanatomische und verhaltenspharmakologische Methoden, sowie Kombinationen dieser Methoden. Wir planen nicht nur PEA und natürliche Karnivorengerüche zu untersuchen, sondern auch Gerüche mit anderer Emotionaler Relevanz (Sozialverhalten, Nahrungssuche), und Gerüche, die als Furchtstimulus gelernt sind. Dadurch erhoffen wir uns auch generellere Informationen über die Verarbeitung von angeboren und gelerntem emotional bedeutsamen Gerüchen.

Das Projekt ist in drei Teilprojekte aufgliedert:

Imaging (Dr. Jürgen Goldschmidt), Neuroanatomie (Dr. Wolfgang D'Hanis), Verhaltenspharmakologie (Dr. Markus Fendt).

6. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Börner, Christine; Höllt, Volker; Kraus, Jürgen

Mechanisms of the inhibition of nuclear factor- κ B by morphine in neuronal cells

In: Molecular pharmacology. - Bethesda, Md: ASPET, Bd. 81.2012, 4, S. 587-597; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 4,883]

Börner, Christine; Martella, Elisa; Höllt, Volker; Kraus, Jürgen

Regulation of opioid and cannabinoid receptor genes in human neuroblastoma and T cells by the epigenetic modifiers trichostatin A and 5-aza-2-'deoxycytidine

In: Neuroimmunomodulation. - Basel: Karger, Bd. 19.2012, 3, S. 180-186; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 2,383]

Dieck, Susanne tom; Müller, Anke; Nehring, Anne; Hinz, Flora I.; Bartnik, Ina; Schuman, Erin M.; Dieterich, Daniela C.

Metabolic labeling with noncanonical amino acids and visualization by chemoselective fluorescent tagging

In: Current protocols in cell biology. - New York, NY [u.a.]: Wiley, insges. 29 S., 2012; ... [weitere Infos](#); 2012

Felgentreff, Falko; Becker, Axel; Meier, Beat; Brattström, Axel

Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity

In: Phytomedicine. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 19.2012, 13, S. 1216-1222; 2012

[Imp.fact.: 3,268]

Gebhardt, Nils; Bär, Karl-Jürgen; Boettger, Michael K.; Grecksch, Gisela; Keilhoff, Gerburg; Reichart, Rupert; Becker, Axel

Vagus nerve stimulation ameliorated deficits in one-way active avoidance learning and stimulated hippocampal neurogenesis in bulbectomized rats

In: Brain stimulation. - New York, NY: Elsevier, Bd. 5.2012, insges. 6 S.; 2012

[Imp.fact.: 3,755]

Hodas, Jennifer J. L.; Nehring, Anne; Höche, Nicole; Sweredoski, Michael J.; Pielot, Rainer; Hess, Sonja; Tirrell, David A.; Dieterich, Daniela C.; Schuman, Erin M.

Dopaminergic modulation of the hippocampal neuropil proteome identified by bioorthogonal noncanonical amino acid tagging (BONCAT)

In: Proteomics. - Weinheim: Wiley-Blackwell, Bd. 12.2012, 15/16, S. 2464-2476; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 4,505]

Keilhoff, Gerburg; Fusar-Poli, Paolo; Becker, Axel

Effects of antipsychotics on dentate gyrus stem cell proliferation and survival in animal models: A critical update

In: Neural plasticity. - New York, NY: Hindawi, insges. 12 S., 2012; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 2,000]

Kraus, Jürgen

Expression and functions of [my]-opioid receptors and cannabinoid receptors type 1 in T lymphocytes

In: Annals of the New York Academy of Sciences. - Boston, Mass: Blackwell, Bd. 1261.2012, S. 1-6; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 3,155]

Kronenberg, Golo; Balkaya, Mustafa; Prinz, Vincent; Gertz, Karen; Ji, Shengbo; Kirste, Imke; Heuser, Isabella; Kampmann, Björn; Hellmann-Regen, Julian; Gass, Peter; Sohr, Reinhard; Hellweg, Rainer; Waeber, Christian; Juckel, Georg; Hörtnagl, Heide; Stumm, Ralf; Endres, Matthias

Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression

In: Biological psychiatry. - New York, NY: Elsevier, Bd. 72.2012, 4, S. 273-281; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 8,283]

Mang, Géraldine M.; Dürst, Thomas; Bürki, Hugo; Imobersteg, Stefan; Abramowski, Dorothee; Schuepbach, Edi; Hoyer, Daniel; Fendt, Markus; Gee, Christine E.

The dual orexin receptor antagonist almorexant induces sleep and decreases orexin-induced locomotion by blocking orexin 2 receptors

In: Sleep. - Darien, Ill, Bd. 35.2012, 12, S. 1625-1635; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 5,051]

Maul, Björn; Becker, Matthias; Gembardt, Florian; Becker, Axel; Schultheiss, Heinz-Peter; Siems, Wolf-Eberhard; Walther, Thomas

Genetic deficiency in neprilysin or its pharmacological inhibition initiate excessive stress-induced alcohol consumption in mice

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 7.2012, 11, insges. 6 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 4,092]

Pielot, Rainer; Smalla, Karl-Heinz; Müller, Anke; Landgraf, Peter; Lehmann, Anne-Christin; Eisenschmidt, Elke; Haus, Utz-Uwe; Weismantel, Robert; Gundelfinger, Eckart D.; Dieterich, Daniela C.

SynProt: a database for proteins of detergent-resistant synaptic protein preparations

In: Frontiers in synaptic neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 4.2012, insges. 13 S.; 2012

Schild, Lorenz; Cotte, Tina; Keilhoff, Gerburg; Brödemann, Rudolf

Preconditioning of brain slices against hypoxia induced injury by a Gynostemma pentaphyllum extract: Stimulation of anti-oxidative enzyme expression

In: Phytomedicine. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 19.2012, 8/9, S. 812-818; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 3,268]

Dissertationen

Müller, Anke; Dieterich, Daniela C. [Gutachter]

Zell-spezifische, metabolische Markierung von neu synthetisierten Proteinen in einem Neuron-Glia-Netzwerk.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2012; VII, 148 Bl.: graph. Darst.; 2012